



# パラジウム触媒を用いたアリールトリメチルシランと芳香族化合物との直接カップリング反応に関する研究

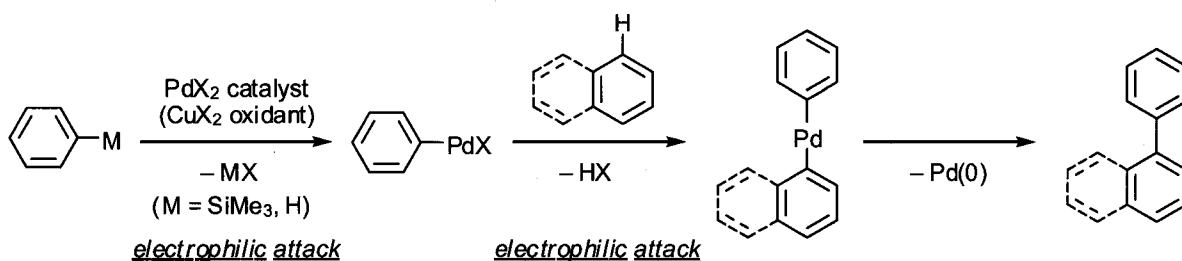
著者	船木 憲治
号	57
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	工博第4795号
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10097/61515">http://hdl.handle.net/10097/61515</a>

氏名	ふなき けんじ
授与学位	船木 憲治
学位授与年月日	博士(工学)
学位授与の根拠法規	平成25年3月27日
研究科, 専攻の名称	学位規則第4条第1項
学位論文題目	東北大学大学院工学研究科(博士課程) 応用化学専攻
指導教員	パラジウム触媒を用いたアリールトリメチルシランと芳香族化合物との直接カップリング反応に関する研究
論文審査委員	東北大学教授 大井 秀一
	主査 東北大学教授 大井 秀一 東北大学教授 服部 徹太郎
	東北大学教授 富重 圭一

## 論文内容要旨

### 【第一章】 緒論

ビアリール構造は $\pi$ 電子系及び剛直性という特徴から医薬品や農薬、有機電子材料などの様々なファインケミカルズにおいて機能発現に関わる重要な構造単位であり、その効率的な合成法の開発は有機合成上、意義深い研究テーマの一つとなっている。一般に、ビアリール構造の形成には遷移金属触媒によるアリール金属試薬とアリールハロゲン化物とのクロスカップリング反応が用いられているが、近年では芳香族化合物のC-H結合を反応点とする直接カップリング反応に注目が集められている。この直接カップリング反応では不活性結合であるC-H結合の活性化が最も重要な反応ステップであり、そのメカニズムは酸化的付加、芳香族求電子置換、協奏的メタル化/脱プロトン化など種々提唱されている。本研究では、遷移金属触媒を用いた芳香族求電子置換型メカニズムによる反応開発が反応点である芳香環の認識、C-H結合の切断、メタル化において最も合理的であると考え、アレーン類及びヘテロアレーン類の求電子的活性化プロセスを主軸に置いた不活性結合の活性化を伴う新規直接カップリング反応の開発を行った (Scheme 1)。



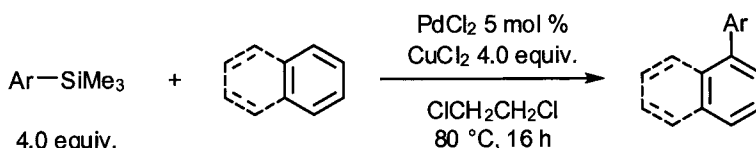
Scheme 1.

また、種々反応開発を行う上でアレーン類のカップリングパートナーには有機ケイ素試薬であるアリールトリメチルシランを用いることとした。このケイ素試薬は最も単純なケイ素系置換基を持ち、合成および取扱いが容易であり、空気や水分に非常に安定な性質を持つ。そのため、カップリング反応への応用が期待されている試薬であるが、その高い安定性から反応に使用されることは稀であり不活性な化合物であると見なされていた。しかしながら、アリールトリメチルシランは芳香族求電子置換反応に対して高い反応性を有しているため、筆者の目的とする求電子的活性化プロセスによる反応開発において最も適当なカップリングパートナーであるといえる。

更に、このアリールトリメチルシランとの直接カップリング反応の開発により得られた知見を基に、より挑戦的課題である二種類のアレーン類の C-H 結合活性化を経た脱水素型直接カップリング反応へと発展させ、様々なクロス、ホモカップリング反応の開発を行った。

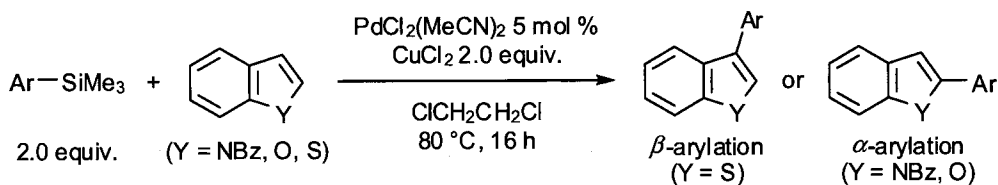
## 【第二章】アリールトリメチルシランとアレーン類およびヘテロアレーン類との直接カップリング反応

遷移金属触媒を用いた芳香族化合物との直接カップリング反応において、当研究室ではパラジウム触媒を用いたアリールトリクロロスズ試薬と単純アレーンとの直接カップリング反応を報告している。この反応ではトランスメタル化に対して低活性なトリクロロスズ試薬を用い、加えて不活性な単純アレーンとの反応が進行していることから、非常に高活性で高求電子性なパラジウム種が生成していると予想している。しかしながら、このトリクロロスズ試薬は高い毒性を持ち、湿気に不安定であるなど、試薬の合成、取扱いに問題があった。そこで、スズ試薬に変わる反応剤として安定かつ低毒性で合成、取扱いが容易なアリールケイ素試薬の探索を行った。第二章では最も単純なケイ素試薬であり求電子置換反応に対して活性なアリールトリメチルシランとアレーン類との直接カップリング反応について検討を行い、触媒に塩化パラジウム(II)、酸化剤に塩化銅(II)または塩化ニオブ(V)存在下、比較的温和な条件下でナフタレンなどの単純アレーンとの直接カップリング反応が進行することを見出した (Scheme 2)。



Scheme 2.

加えて、チオフェン、インドールなどのヘテロアレーン類との直接カップリング反応にも適用可能であり、チオフェン類では  $\beta$ -位、インドール、フラン類では  $\alpha$ -位で反応が進行することを見出した。特にチオフェン類の  $\beta$ -位アリール化反応は非常に珍しい選択性であり、直接カップリング反応において価値の高い反応系であるといえる。

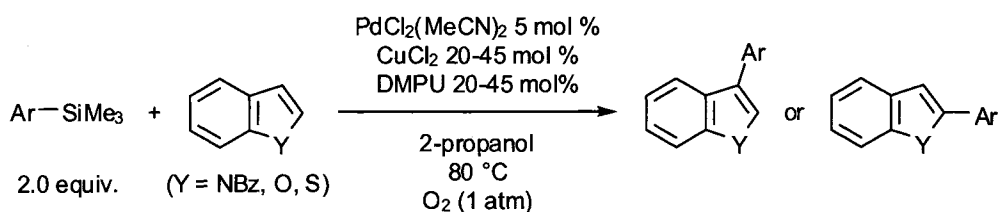


Scheme 3.

これらの直接カップリング反応に関して、詳細な反応機構の解明に取り組んだ結果、単純アレーンとの反応においては塩化銅(II)がパラジウム触媒の再酸化剤であるのみではなく、活性化剤としての働きも有していることが分かった。また、塩化パラジウム触媒とアリールトリメチルシランとのトランスメタル化が求電子置換型メカニズムで進行することを見出し、加えて、アレーン類の C-H 結合切断プロセスは求電子的性質で進行し、チオフェン類の  $\beta$ -位選択性の発現が Heck 型メカニズムによるものであるということを示唆する結果を得た。

### 【第三章】酸素再酸化を経たアリールトリメチルシランとヘテロアレーン類との直接カップリング反応

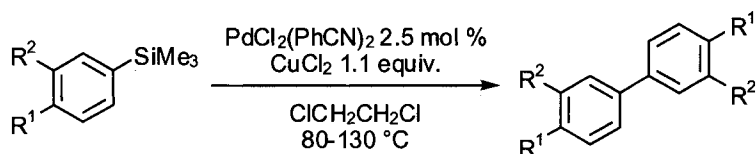
第二章では塩化銅(II)を量論酸化剤として用いた直接カップリング反応を開発し、効率的に反応が進行することを見出している。しかしながら、これは反応終了後、多量の銅塩が廃棄されるという問題を内在していた。そこで本章では、最もクリーンな酸化剤である酸素を反応系に組み込んだ、より低環境負荷な反応の開発を目的に検討を行った。種々検討の結果、塩化ビス(アセトニトリル)パラジウム(II)錯体触媒を用い触媒量の塩化銅(II)存在下、*N,N'*-ジメチルプロピレンウレア (DMPU) を添加することで酸素による Cu(I)/Cu(II)再酸化サイクルを導入した直接カップリング反応が効率的に進行することを見出した (Scheme 4)。



Scheme 4.

### 【第四章】アリールトリメチルシランのホモカップリング反応

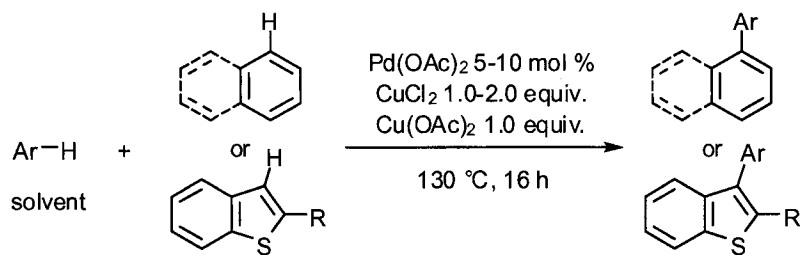
前章まで、アリールトリメチルシランとアレーン類との直接カップリング反応の開発を行ってきた。第四章ではアリールトリメチルシランを用いた反応の応用性を拡張する目的で、アリールトリメチルシランのホモカップリング反応に関して研究を行った。検討の結果、触媒として塩化ビス(ベンゾニトリル)パラジウム(II)錯体および酸化剤として塩化銅(II)を用いることで、非常に単純な反応条件でありながら幅広い官能基許容性を持ったホモカップリング反応の開発に成功した (Scheme 5)。



Scheme 5.

### 【第五章】アレーン類の脱水素型直接カップリング反応

二種類のアレーン類の C-H 結合間でカップリング反応を行う脱水素型直接カップリング反応は最も理想的な反応系であり、かつ最も挑戦的な反応系である。この脱水素型直接カップリング反応とアリールトリメチルシランとの直接カップリング反応は非常に類似しており、パラジウム触媒とアリールトリメチルシランとの求電子的トランスメタル化をアレーン類との C-H 結合切断、メタル化に置き換えることができれば、脱水素型直接カップリング反応への展開が可能となる。種々検討の結果、基質となるアレーン類の他、単純アレーンを溶媒に使用し、酢酸パラジウム(II)触媒および塩化銅(II)存在下、酢酸銅(II)を添加することで二つのアレーン間でのカップリング反応が効率的に進行することを見出した (Scheme 6)。また、この反応系はヘテロアレーン同士のホモカップリング反応にも応用可能であった。



**Scheme 6.**

## 【第六章】総括

本論文では不活性結合であるアリールトリメチルシランの C-Si 結合およびアレーン類の C-H 結合の活性化手法として、パラジウム触媒による芳香族求電子置換型メカニズムによる不活性結合の切断、メタル化を伴う直接カップリング反応を開発した。更に二種類のアレーン間の脱水素型直接カップリング反応への展開にも成功し、求電子置換型メカニズムによる様々な新規反応を開発するに至った。

これらの反応はパラジウム触媒と銅酸化剤という非常にシンプルな反応系でありながら、その反応活性は組み合わせ次第で劇的に変化し、多様なクロス、ホモカップリング反応を生み出すことが可能となった。本研究で開発された反応は有機金属化学の新分野の開拓に繋がると期待される。

# 論文審査結果の要旨

二つの芳香環が直接結合したビアリール骨格は医薬品や液晶などの機能性分子骨格に数多く含まれる構造単位であることから、その効率的な合成法の開発は重要な研究テーマとなっている。有機金属試薬と有機ハロゲン化物を用いる従来のカップリング反応は、原料である芳香族化合物の予備官能基化（ハロゲン化およびメタル化）を必要とする。これに対して、芳香族化合物の C-H 結合を予備官能基化なしにカップリング反応に供する直接的な方法論の開発が強く求められている。本論文では、芳香族化合物の C-H 結合およびアリールトリメチルシランの C-Si 結合のパラジウム触媒による求電子の活性化プロセスによる結合開裂を経た直接カップリング反応の研究開発に関する成果を纏めたもので、全編 6 章からなる。

第 1 章は緒論であり、本研究の背景および目的を述べている。

第 2 章では、C-Si 結合と C-H 結合の開裂を伴うアリールトリメチルシランと芳香族化合物との直接カップリング反応の開発に取り組み、触媒として塩化パラジウム、酸化剤として塩化銅(II)を用いることにより、比較的温和な条件下でナフタレンなどの芳香族化合物との直接カップリング反応が進行することを見い出している。アリールトリメチルシランとチオフェン、インドールなどのヘテロ芳香族化合物との直接カップリング反応も効率良く進行することを明らかにしており、反応の位置選択性に関する重要な知見を得ている。これらの直接カップリング反応の機構に関して詳細に検討した結果、Pd(II) によるアリールトリメチルシランの C-Si 結合開裂が求電子置換型メカニズムで進行することを明らかにしている。また、芳香族化合物の C-H 結合開裂に関しても、Pd(II) による求電子の活性化が行われているという知見を得ている。

第 3 章では、第 2 章で開発したアリールトリメチルシランとヘテロ芳香族化合物との直接カップリング反応に関し、酸化剤として量論量以上用いていた塩化銅(II)の触媒化を検討し、酸素を銅塩の再酸化剤とした触媒反応系の構築に成功している。これにより、用いる銅塩の量を 10 分の 1 以下とすることが可能となった。また、アリールトリメチルシランおよびヘテロ芳香族化合物の適用範囲に関しても詳細な検討が行われている。

第 4 章では、触媒として塩化パラジウム錯体、酸化剤として塩化銅(II)を用いることにより、2 つの C-Si 結合の開裂を伴うアリールトリメチルシランのホモカップリング反応が効率良く進行することを見い出している。この反応は様々な官能基に対して高い許容性を示し、対称ビアリール類の新しい合成法となり得ることを明らかにした。

第 5 章では、第 2 章で用いたアリールトリメチルシランに代えて芳香族化合物を用いた 2 つの C-H 結合の開裂を伴う芳香族化合物間の脱水素型直接カップリング反応の開発を行い、触媒として塩化パラジウム錯体、酸化剤として塩化銅(II)と酢酸銅(II)を組み合わせる用いることにより、異種芳香族化合物間の直接クロスカップリング反応および同一芳香族化合物間の直接ホモカップリング反応が進行することを見い出している。

第 6 章は本論文の総括である。

以上、本論文では、不活性結合である C-H および C-Si 結合に関し、遷移金属による求電子の活性化という新しいアプローチによりそれらの活性化が可能であることを示し、その方法論を用いて多数の直接的芳香族カップリング反応の開発に成功している。これらの成果は有機合成化学、有機金属化学の発展に寄与するところが少なくない。

よって、本論文は博士(工学)の学位論文として合格と認める。